基于“化学物质组-血中移行成分-药动学”的蒙药暖宫七味丸质量标志物研究

张晨晨[1,2]，张东旭[1,2]，张玉凤[1,2]，张爱杰[2]，董世奇[2]，韩 峰[3]，邢界红[4]，樊慧蓉[2*]，刘昌孝[5]

1. 天津中医药大学，天津 301617
2. 中国医学科学院放射医学研究所，天津 300192
3. 内蒙古自治区药品检验研究院，内蒙古 呼和浩特 010020
4. 内蒙古蒙药股份有限公司，内蒙古 通辽 028000
5. 天津药物研究院，天津 300462

摘 要：目的 研究蒙药暖宫七味丸的化学物质组、血中移行成分及药动学，筛选出暖宫七味丸潜在的质量标志物。**方法** 综合运用 UPLC-Triple-TOF-MS/MS、GC-MS 技术结合数据库及对照品对比，鉴别暖宫七味丸的化学物质组、血中移行成分；使用 UPLC-Q-TRAP-MS/MS 研究其体内药动学特征。**结果** 采用 UPLC-Q-TOF-MS/MS 鉴别出暖宫七味丸中的 76 个化学成分，采用 GC-MS 鉴别出 35 个化合物。经大鼠 ig 给药后鉴别出 19 个吸收进入血中的原型成分，其中，沉香四醇、绿原酸、科罗索酸表现出良好的可测性，且具有明显的药动学特征。**结论** 沉香四醇、绿原酸、科罗索酸在暖宫七味丸的化学物质组-血中移行成分-药动学研究中具有良好的可测性和可追溯性，可作为暖宫七味丸潜在的质量标志物。

关键词：暖宫七味丸；质量标志物；化学物质组；血中移行成分；药动学；沉香四醇；绿原酸；科罗索酸

中图分类号：R284.1 **文献标志码：**A **文章编号：**0253 - 2670(2023)18 - 5855 - 12

DOI: 10.7501/j.issn.0253-2670.2023.18.004

Quality markers of Mongolian medicine Nuangong Qiwei Pill based on “chemical composition-blood migration component-pharmacokinetics”

ZHANG Chen-chen[1,2], ZHANG Dong-xu[1,2], ZHANG Yu-feng[1,2], ZHANG Ai-jie[2], DONG Shi-qi[2], HAN Feng[3], XING Jie-hong[4], FAN Hui-rong[2], LIU Xiao-chang[5]

1. Tianjin university of Traditional Chinese Medicine, Tianjin 301617, China
2. Institute of Radiation Medicine, Chinese Academy of Medical Sciences, Tianjin 300192, China
3. Inner Mongolia Institute for Drug Control, Hohhot 010020, China
4. Inner Mongolia Mongolian Medicine Co., Ltd., Tongliao 028000, China
5. Tianjin Institute of Pharmaceutical Research, Tianjin 300462, China

Abstract: Objective To study the chemical composition, blood migration components and pharmacokinetics and screen the potential quality markers of Nuangong Qiwei Pill (暖宫七味丸), a Mongolian medicine. **Methods** The UPLC-Triple-TOF-MS/MS and GC-MS technologies were used in combination with the database and the comparison of standard products to identify the chemical composition and blood migration components of Nuangong Qiwei Pill; UPLC-Q-TRAP-MS/MS was used to study its pharmacokinetics *in vivo*. **Results** A total of 76 chemical components were identified by UPLC-Q-TOF-MS/MS and 35 compounds were identified by GC-MS. After intragastric administration in rats, 19 prototype components that were absorbed into the blood were identified. Among them, agarotetrol, chlorogenic acid and corosolic acid showed good testability and obvious pharmacokinetic characteristics. **Conclusion** Agarotetrol, chlorogenic acid and corosolic acid may be potential quality markers of Nuangong Qiwei Pill due to its good measurability and traceability in chemical composition-blood migration component-pharmacokinetics analysis.

收稿日期：2023-04-12

基金项目：内蒙古自治区科技计划项目（2020GG0199）；国家重点研发计划项目（2018YFC1708203）

作者简介：张晨晨，女，硕士研究生，研究方向为中药药动学。E-mail: z18340077587@163.com

***通信作者：**樊慧蓉，女，研究员，硕士生导师，研究方向为药动学。E-mail: fanhr99@163.com

Key words: Nuangong Qiwei Pill; quality markers; chemical components; blood migration components; pharmacokinetics; agarotetrol; chlorogenic acid; corosolic acid

暖宫七味丸（苏格木勒-7）出自蒙医学经典著作《观者之喜》，由天门冬、手掌参、沉香、豆蔻、肉豆蔻、黄精和丁香组成，是治疗妇科疾病的蒙医传统方剂[1]。其中，豆蔻、肉豆蔻、丁香和沉香均具有抑赫依作用；手掌参生精壮阳、主治肾寒；黄精强肾固阳；天门冬固精、镇赫依[2]。全方中 7 味药配伍合理，调赫依、具有温暖子宫和驱寒止痛的功效[3]。临床上常用于治疗气滞腰痛、小腹冷痛等疾病[2]。暖宫七味丸作为临床治疗痛经的复方药，现有研究多集中在药效学和临床方面的宏观治疗作用评价，其药效物质基础尚未明确，很大程度上限制了产品质量标准的提高及深入开发。

中药质量标志物（quality marker，Q-Marker）是刘昌孝院士[4]及其团队提出的作为反映中药安全性和有效性的标示性物质进行质量控制的新概念。在其有效、特有、传递与溯源、可测和处方配伍的“五原则”基础上，张铁军等[5]提出了复方中药 Q-Marker 研究路径和方法。蒙药和中药一样大多为天然药物，同样有复杂的化学成分，甚至很多蒙药和中药的来源也相同。目前蒙药的质量标准体系并不完善，中药质量标准的研究经验对蒙药质量标准化有着宝贵的借鉴意义。本研究利用 LC-MS/MS、GC-MS 技术对暖宫七味丸的化学物质组、血中移行成分及其药动学进行研究，结合 Q-Marker“五原则”探寻蒙药暖宫七味丸潜在的质量标志物，以期为其药效物质基础研究和质量控制标准的提升提供依据和思路。

1 材料

1.1 仪器

高效液相色谱仪（Exion AD UPLC）、Triple TOF 4600质谱仪、QTRAP 5500质谱仪均购自美国AB SCIEX公司；KQ5200DE型超声波清洗器（上海右一仪器有限公司）；LAB DANCER S000型涡旋振荡器（美国IKA公司）；Legend Micro 17R高速冷冻离心机（美国Thermo scientific公司）；7890A/5975C气质联用仪（美国Aglient公司）；FD-2型冷冻干燥机（北京博医康实验仪器有限公司）。

1.2 试剂与药品

暖宫七味丸药粉（内蒙古蒙药集团）；色谱纯甲醇（美国 Fisher Scientific 公司）；色谱纯乙腈（美国 Sigma 公司）；色谱纯甲酸（天津大茂化学试剂有限公司）；纯化水（屈臣氏公司）；对照品去氢木香烃内酯（中国食品药品检定研究院，批号 L8AT-ABV5，质量分数≥98%）、绿原酸（甄准生物科技有限公司，批号 ZZS-20-114-A8，质量分数≥98%）、科罗索酸（甄准生物科技有限公司，批号 ZZS19110708，质量分数≥98%）、木香烃内酯对照品（中国食品药品检定研究院，批号 TJTD-CTHA，质量分数≥98%）、沉香四醇（甄准生物科技有限公司，批号 ZZS-20-112-A4，质量分数≥98%）、丁香酚（成都瑞芬思生物科技有限公司，批号 D-064-161216，质量分数≥98%）、槲皮素（中国食品药品检定研究院，批号 110759-201105，质量分数≥98%）；异榄香脂素（甄准生物科技有限公司，批号 ZZS-20-114-A2，质量分数≥98%）；去氢二异丁香酚（中国食品药品检定研究院，批号 L8AT-ABV5，质量分数≥98%）；氯仿（天津大茂化学试剂有限公司）；石油醚（天津大茂化学试剂有限公司）；醋酸乙酯（天津大茂化学试剂有限公司）；羧甲基纤维素钠（德国默克公司）。

1.3 动物

SPF 级雌性 SD 大鼠，体质量（200～220）g，6～7 周龄，购自北京维通利华实验动物技术有限公司，动物许可证号 SCXK（京）2021-0011。经检疫后安置在中国医学科学院放射医学研究所 SPF 动物室，饲养于温度（25±2）℃、相对湿度 50%～60%、12 h/12 h 昼夜交替光照的环境中，自由进食饮水。所有动物实验均遵循中国医学科学院放射医学研究所动物伦理委员会的规定，动物实验伦理号：IRM-DWLL-2021128。

2 方法

2.1 暖宫七味丸化学物质组的 UPLC-Q-TOF-MS/MS 分析

2.1.1 液相条件　色谱柱为 Diamonsil C_{18}（2），200 mm×4.6 mm，5 μm；柱温 40 ℃；流动相为甲醇（A）-0.1%甲酸水溶液（B），梯度洗脱：0～2 min，65% B；2～5 min，65%～25% B；5～45 min，25%～5% B；45～50 min，5% B；50～51 min，5%～65% B；51～60 min，65% B；体积流量为 0.4 mL/min；进样体积 7.5 μL。

2.1.2 质谱条件 采用 Triple TOF 进行分析，电喷雾离子源温度：500 ℃；质谱电压：5500 V；去簇电压 DP：60 V；碰撞电压 EP：10 V；离子源气体 I 和气体 II 均为 397.21 kPa；气帘气：241.32 kPa；采用多反应检测模式；设置全扫描范围为 *m/z* 50～1000。

2.1.3 供试品药液的制备 取暖宫七味丸药粉，称取 1.00 g 置入烧杯，加入 20 mL 75%甲醇水溶液，超声 1 h，静置至室温，以溶剂补足减失质量，再以 0.22 μm 有机滤膜进行滤过，得到质量浓度为 50 mg/mL 暖宫七味丸提取液，再以 50%甲醇溶液将其提取液稀释 10 倍，稀释后质量浓度为 5 mg/mL，吸取适量稀释后提取液进行 LC-MS 分析。

2.1.4 对照品溶液的制备 取对照品去氢木香烃内酯、科罗索酸、槲皮素、木香烃内酯、去氢二异丁香酚和沉香四醇粉末，各精密称取适量加甲醇溶液制成 1.0 mg/mL 的储备液。精密吸取液体对照品 100 μL 丁香酚、100 μL 异榄香脂素置入不同的量瓶中，加入甲醇溶液稀释定容。分别取适量各稀释后的对照品溶液，以 0.22 μm 有机滤膜滤过，滤液即为混合对照品溶液，待进样分析。

2.1.5 数据处理与分析 前期整理大量文献，收集汇总暖宫七味丸中药材所含成分的质谱信息。取“2.1.3”项下暖宫七味丸供试品溶液进 UPLC-Triple-TOF-MS/MS 测定，采集所有样品的二级质谱图，将采集到的暖宫七味丸二级质谱图输入 Peakview2.2 软件中与中药化合物数据库中的信息进行比对，结合前期收集到的质谱信息和对照品比对确定化合物的结构。

2.2 暖宫七味丸化学物质组的 GC-MS 分析

2.2.1 检测方法

（1）色谱条件：色谱柱为 HP-5MS（30 m×250 μm，0.25 μm）；气化室温度 250 ℃；传输线温度 300 ℃；色谱柱温度设置为程序升温：起始温度为 50 ℃（保持 3 min），以 5 ℃/min 升温至 120 ℃（保持 1 min），再以 10 ℃/min 升温至 300 ℃（保持 10 min）；载气 He；载气体积流量为 1.0 mL/min；进样量为 1 μL。

（2）质谱条件：EI 源；电子能量 70 eV；离子源温度 230 ℃；四极杆温度 150 ℃；扫描模式为 Scan；扫描质量范围为 *m/z* 30～500，溶剂延迟 3 min。

2.2.2 提取液的制备 称取暖宫七味丸粉末 2.00 g，加入氯仿 20 mL，密闭浸泡 30 min 后称定质量，超声 40 min，待恢复至室温后用氯仿补足减失质量，得到 100 mg/mL 暖宫七味丸提取母液，将暖宫七味丸提取母液稀释至 5 mg/mL，滤过后进 GC-MS 检测。

2.2.3 定性定量方法

（1）定性分析：对检测出的成分采用 MS 数据库 NIST11 和保留时间进行定性分析。数据库筛选结果中要扣除掉柱流失峰等，最终将相似度≥90 的化合物确认为暖宫七味丸挥发性成分。

（2）定量分析：面积归一化法对挥发油中各种化学组分的相对百分含量进行定量分析，即以鉴定成分峰面积占所有鉴定成分面积之和的百分比作为定量结果。

2.3 暖宫七味丸血中移行成分的 UPLC-Q-TOF-MS/MS 分析

2.3.1 色谱方法 液相条件与质谱条件同“2.1.1”和“2.1.2”项。

2.3.2 ig 药液的制备 精密称取 30.00 g 暖宫七味丸粉末，使用 300 mL 纯甲醇超声处理 60 min 得到药液。将药液抽滤后取滤液旋蒸浓缩，将旋蒸浓缩液用 40 ℃氮气进一步浓缩，将浓缩物加入到 10 mL 0.5% CMC-Na 搅拌均匀得到含药量为 3 g/mL 的浸膏，涡旋并存放于 4 ℃冰箱，备用（给药量为 10 mL/kg，相当于 30 g/kg）。

2.3.3 分组、给药及样本采集 取 SD 雌性大鼠 4 只，给药前 12 h 禁食不禁水。取空白血后以 10 μL/g 的容积 ig 给药。在给药后 0.5、1、2、4、6、8、12、24 h 进行目内眦取全血 500 μL 左右于抗凝处理过的离心管内，离心取上清，冷冻保存备用。

2.3.4 生物样本处理方法 取“2.3.3”项中的冻存血浆，置于冰水中待其恢复为液体状态，取 250 μL 血浆置于 2 mL EP 管中，加入 1000 μL 70%乙腈甲醇溶液，离心，取上清液，氮吹，待浓缩至干燥后，加入 125 μL 复溶液，振摇混匀，离心，取上清进行测定。

2.4 暖宫七味丸在大鼠体内的药动学研究

2.4.1 正离子模式检测方法

（1）液相条件：色谱柱为 Agilent C_{18}（100 mm×2.1 mm，2.7 μm）；柱温 40 ℃；流动相为 0.1%甲酸水溶液（A）-甲醇（B），梯度洗脱（0～0.5 min，40% B；0.5～3.0 min，40%～90% B；3.0～4.5 min，90% B；4.5～4.6 min，90%～40% B；4.6～6.5 min，40% B）；体积流量为 0.2 mL/min；进样体

积 2.0 μL。

（2）质谱条件：采用 QTRAP 5500 质谱进行分析，电喷雾离子源温度：550 ℃；质谱电压：5000 V；去簇电压 DP：80 V；碰撞电压 EP：10 V；离子源气体 I 和气体 II 均为 413.69 kPa；气帘气：241.32 kPa；在正离子、MRM 模式下检测，用于定量的离子对为沉香四醇 *m/z* 319.3→300.9，维拉帕米（内标物）*m/z* 455.2→165.1。

2.4.2 负离子模式检测方法

（1）液相条件：色谱柱为 Agilent C_{18}（100 mm×2.1 mm，2.7 μm）；柱温 40 ℃；流动相 A 为 10 mmol/L 乙酸铵-水，流动相 B 为乙腈，梯度洗脱（0～3 min，40% B；3～4 min，40%～95% B；4～6.5 min，95% B；6.5～6.6 min，95%～40% B；6.6～8.0 min，40% B）；体积流量为 0.2 mL/min；进样体积 2.0 μL。

（2）质谱条件：采用 Triple TOF 进行分析，电喷雾离子源温度：550 ℃；质谱电压：4500 V；去簇电压 DP：−170 V；碰撞电压 EP：−10 V；离子源气体 I 和气体 II 分别为 310.26、379.21 kPa；气帘气：241.32 kPa；在负离子、MRM 模式下检测，用于定量的离子对为科罗索酸 *m/z* 471.3、绿原酸 *m/z* 353.1→191.0、甘草次酸（内标物）*m/z* 469.3→355.1。

2.4.3 供试品药液的制备 称取 54 g 暖宫七味丸粉末，使用 540 mL 甲醇超声处理 60 min 得到药液。将药液抽滤过滤，取滤液旋蒸浓缩，将旋蒸浓缩液冻干得到冻干粉，在冻干粉中加入 18 mL 0.5% CMC-NA 搅拌均匀得到含药量为 3 g/mL 的浸膏（30 mg/kg），涡旋并存放于 4 ℃冰箱，备用。

2.4.4 对照品溶液的制备 分别精密称取对照品沉香四醇、科罗索酸、绿原酸和内标维拉帕米、甘草次酸粉末适量，加甲醇溶液制成 1 mg/mL 的储备液。精密吸取各对照品溶液适量，加 50%甲醇溶液稀释制成混合对照品溶液备用。沉香四醇质量浓度为 0.5、1、10、50、100、300、500 ng/mL，科罗索酸和绿原酸质量浓度为 1、5、10、30、60、100 ng/mL，内标维拉帕米、甘草次酸质量浓度为 100 ng/mL。

2.4.5 生物样本采集 雌性 SD 大鼠 6 只，以 1 mL/100 g 的容积 ig 给药。实验前 12 h 禁食不禁水，在给药后 0.083、0.25、0.5、1、2、3、4、6、8、12、24、36、48 h 进行眼眶取血 300 μL 左右于抗凝处理过的离心管内，离心取上清，冷冻保存备用。

2.4.6 生物样本处理方法 取“2.4.5”项下的冻存血浆，置于冰水中待其恢复为液体状态，取 50 μL 血浆置于 2 mL EP 管中，加入 50 μL 内标溶液和 100 μL 70%乙腈甲醇溶液，离心，取上清液，置于内插管中，再次离心后进行测定。

3 结果

3.1 暖宫七味丸化学物质组分析

采用 HPLC-Triple-TOF-MS 技术对暖宫七味丸中主要化学成分进行表征，通过 Peakview 2.2 软件数据库匹配，再结合标准品和相关文献确定结构式，从暖宫七味丸中鉴别出暖宫七味丸提取液，其结果见表 1，暖宫七味丸药液的基峰色谱图见图 1。共鉴别出 76 个化合物。

3.1.1 氨基酸类化合物 本实验共从暖宫七味丸中鉴别出氨基酸 12 种，主要来自于黄精和天冬，该类分子易失去小分子碎片，如-COOH、-NH_3。在正离子模式下，以瓜氨酸举例进行裂解规律分析（图 2-A 和图 3-A），在 MS^2 镜像图中瓜氨酸的碎片离子峰有 *m/z* 159.076 7 $[M+H-NH_3]^+$和 *m/z* 113.070 5 $[M+H-NH_3-COOH]^+$即为瓜氨酸分子脱去-NH_3 和脱去-COOH 及-NH_3 的碎片离子。依据文献报道[6]以及数据库比对可以判定该化合物为瓜氨酸。

3.1.2 挥发油类化合物 本实验共从暖宫七味丸中鉴别出挥发油类 20 个，主要来自于沉香、丁香、白豆蔻和肉豆蔻。在正离子模式下（＋ESI），以沉香四醇举例进行裂解规律分析（图 2-B、3-B），该化合物准分子离子峰 *m/z* 319.110 0 $[M+H]^+$，在 MS^2 镜像图中，其主要碎片离子峰有 *m/z* 301.105 8 $[M+H-H_2O]^+$和 *m/z* 283.095 7 $[M+H-H_2O-H_2O]^+$。经与对照品比对以及数据库匹配，初步鉴定该化合物为沉香四醇。

3.1.3 萜类化合物 本实验共从暖宫七味丸中鉴别出萜类化合物 10 种，主要来自于丁香，该类化合物易发生开环裂解，如果环内存在双键则易发生 RDA 裂解。在正离子模式下，以去氢木香烃内酯举例进行裂解规律分析，该化合物准分子离子峰为 *m/z* 231.138 2 $[M+H]^+$，在 MS^2 镜像图图中，其特征碎片离子峰有 *m/z* 213.127 1 $[M+H-H_2O]^+$、*m/z* 185.131 9 $[M+H-H_2O-CO]^+$、*m/z* 157.100 6 $[M+H-C_3H_6O_2]^+$、*m/z* 142.078 0 $[M+H-C_4H_9O_2]^+$、*m/z* 128.061 2 $[M+H-C_5H_{11}O_2]^+$、*m/z* 195.116 3 [M＋

表 1 UPLC-Q-TOF-MS 法分析暖宫七味丸化学成分及入血成分

Table 1 UPLC-Q-TOF-MS identification results of chemical constituents absorbed into blood of Nuangong Qiwei Pills

编号	t_R/min	理论值 (m/z)	实测值 (m/z)	分子式	离子模式	误差 ($\times10^{-6}$)	MS/MS 碎片离子	鉴定成分	来源
1	4.38	176.103 5	176.102 9	$C_6H_{13}N_3O_3$	$[M+H]^+$	−0.59	159.076 7, 113.070 5	瓜氨酸[6]	T
2	4.86	182.081 7	182.081 2	$C_9H_{11}NO_3$	$[M+H]^+$	0.09	147.043 1, 136.075 8, 119.048 5	酪氨酸[7]	T
3	4.44	106.050 4	106.049 4	$C_3H_7NO_3$	$[M+H]^+$	−4.76	60.043 3	*L*-丝氨酸[6]	T
4	4.48	120.066 1	120.065 3	$C_4H_9NO_3$	$[M+H]^+$	−1.88	56.047 6	*D*-苏氨酸[6]	T
5	4.65	116.071 2	116.070 4	$C_5H_9NO_2$	$[M+H]^+$	−1.12	116.072 6, 70.064 3	脯氨酸[8]	T
6	6.72	166.086 8	166.086 3	$C_9H_{11}NO_2$	$[M+H]^+$	−0.09	120.080 6, 118.065 1	苯丙氨酸[7]	T
7	4.96	132.102 5	132.101 8	$C_6H_{13}NO_2$	$[M+H]^+$	−0.81	86.096 5, 69.069 3	异亮氨酸[8]	T
8	3.69	147.113 3	147.112 7	$C_6H_{14}N_2O_2$	$[M+H]^+$	−0.40	84.080 0, 68.980 7, 56.048 7	赖氨酸[8]	T
9	4.49	148.061 0	148.060 4	$C_5H_9NO_4$	$[M+H]^+$	−0.37	84.044 3, 56.049 2	谷氨酸[8]	T
10	3.71	175.118 9	175.119 0	$C_6H_{14}N_4O_2$	$[M+H]^+$	0.30	70.063 9, 60.054 8	精氨酸[7]	T
11	7.40	205.097 7	205.097 0	$C_{11}H_{12}N_2O_2$	$[M+H]^+$	−0.74	159.092 4, 146.057 1	色氨酸[8]	T
12	4.59	134.045 2	134.044 2	$C_4H_7NO_4$	$[M+H]^+$	−4.57	118.085 7, 88.040 4, 74.023 3	天冬氨酸[6]	T
13	11.23	287.113 1	287.126 8	$C_{13}H_{18}O_7$	$[M+H]^+$	4.97	212.077 3	天麻素	S
14	18.77	251.107 2	251.106 6	$C_{17}H_{14}O_2$	$[M+H]^+$	−0.08	160.051 0, 91.053 8	2-(2-苯乙基)色酮*[9]	C
15[a]	36.62	473.347 9	473.362 4	$C_{30}H_{48}O_4$	$[M+H]^+$	−0.24	437.339 9, 409.344 6, 249.185 0, 203.179 6, 189.163 9	科罗索酸*[10]	DX
16	13.15	237.185 5	237.184 8	$C_{15}H_{24}O_2$	$[M+H]^+$	−0.37	189.124 6, 135.117 5, 117.067 5, 107.086 7	莪术醇	S
	13.11	235.186 5	235.185 5	$C_{15}H_{24}O_2$	$[M-H]^-$	−0.47	117.067 5, 107.086 7		
17[a]	19.93	233.153 6	233.153 5	$C_{15}H_{20}O_2$	$[M+H]^+$	−0.02	145.101 0, 131.084 9, 119.083 5	土木香内酯*[11]	DX
	19.88	231.153 9	231.154 6	$C_{15}H_{22}O_2$	$[M-H]^-$	−0.11	128.064 1, 119.082 1, 105.071 2		
18[a]	9.97	319.118 2	319.117 3	$C_{17}H_{18}O_6$	$[M+H]^+$	−0.94	301.105 8, 283.095 7	沉香四醇*[12]	C
19	20.85	281.117 2	281.117 3	$C_{18}H_{16}O_3$	$[M+H]^+$	0.45	190.062 5, 175.039 0, 151.039 2, 124.052 1	6-甲氧基-2-(2-苯乙基)色酮*[9]	C
20	16.75	311.128 3	311.127 7	$C_{19}H_{18}O_4$	$[M+H]^+$	−0.18	220.072 1, 205.049 1, 181.049 5, 177.055 0, 154.062 8	6-甲氧基-2-(3-甲氧基-2-苯乙基)色酮*[9]	C
21	13.21	313.107 6	313.106 8	$C_{18}H_{16}O_5$	$[M+H]^+$	−0.80	273.143 9, 233.152 7, 187.148 0, 163.074 1, 147.116 9, 121.064 3	6,8-二羟基-2-(2(3′-甲氧基-4′-羟基苯乙基))色酮*[9]	C
22[a]	10.24	303.108 0	303.108 0	$C_{15}H_{10}O_7$	$[M+H]^+$	5.10	229.060 8, 153.019 0, 137.024 1	槲皮素 [13]	D
23	27.46	595.166 3	595.164 7	$C_{27}H_{30}O_{15}$	$[M+H]^+$	−1.81	271.060 3	木蝴蝶苷 B	S
24	11.22	287.128 3	287.127 5	$C_{15}H_{10}O_6$	$[M+H]^+$	−0.83	269.116 6	木犀草素[14]	D
25	12.31	249.148 5	249.148 4	$C_{15}H_{20}O_3$	$[M+H]^+$	−0.34	183.077 9, 178.078 4, 165.068 6, 155.084 4, 141.069 0, 128.062 6, 115.053 8, 105.069 5	丁香内酯	D
26	13.52	195.101 6	195.101 7	$C_{10}H_{10}O_4$	$[M+H]^+$	0.87	177.054 0, 89.035 8	异阿魏酸[15]	DX
27	4.68	361.165 1	361.152 7	$C_{20}H_{24}O_6$	$[M+H]^+$	−3.40	327.119 4, 311.086 4, 221.079 6, 153.017 6	落叶松脂素[15]	N
28	22.86	359.149 5	359.149 5	$C_{20}H_{22}O_6$	$[M+H]^+$	−3.27	359.231 6, 343, 3 060, 326.280 0, 227.176 0, 210.148 5	松脂酚	N
29[a]	23.95	327.159 6	327.159 1	$C_{20}H_{22}O_4$	$[M+H]^+$	0.07	286.119 4, 271.095 5, 257.081 5, 239.070 1	去氢二异丁香酚 [16]	R, D
30	16.10	209.117 8	209.117 2	$C_{12}H_{16}O_3$	$[M+H]^+$	0.03	153.054 2, 138.029 2, 110.035 2	榄香脂素[15]	R, D
31	14.42	345.169 7	345.169 9	$C_{20}H_{24}O_5$	$[M+H]^+$	0.70	203.107 5, 188.080 2, 171.083 7, 151.074 9, 137.059 6, 133.065 9, 122.034 9	fragransinA2*[17]	R
32	16.33	357.180 8	357.169 3	$C_{21}H_{24}O_5$	$[M+H]^+$	−0.90	193.084 6, 165.090 1, 161.057 8, 150.066 2,	fragnasol C[17]	R

续表 1

编号	t_R/min	理论值 (m/z)	实测值 (m/z)	分子式	离子模式	误差 (×10⁻⁶)	MS/MS 碎片离子	鉴定成分	来源
33	19.57	343.154 0	343.154 2	$C_{20}H_{22}O_5$	$[M+H]^+$	0.51	297.110 1, 282.090 0, 206.055 2, 163.077 4, 137.059 0, 99.068 0	黄素 E1*	R
34	15.95	389.195 9	389.195 8	$C_{22}H_{28}O_6$	$[M+H]^+$	−0.29	267.101 9, 176.047 4, 137.059 6, 121.065 1	黄素 D	R
35	11.67	149.059 7	149.062 9	$C_9H_8O_2$	$[M+H]^+$	1.57	115.052 2, 65.038 1, 61.025 6	桂皮酸	H, D
36	4.61	118.085 8	118.085 9	$C_5H_{11}NO_2$	$[M+H]^+$	−2.80	59.072 4, 58.064 7	甜菜碱	N
37	4.74	183.086 8	183.085 9	$C_6H_{14}O_6$	$[M+H]^+$	−2.22	69.032 5, 55.053 5	山梨糖醇	N
38	19.93	233.153 6	233.153 6	$C_{15}H_{20}O_2$	$[M+H]^+$	−0.03	187.144 6, 145.102 4, 131.087 3, 119.085 0, 117.070 9	异土木香内酯[11]	R, D
39	14.04	235.169 8	235.169 2	$C_{15}H_{22}O_2$	$[M+H]^+$	−0.12	157.105 2, 145.103 9, 137.096 1, 119.085 7, 117.071 2, 115.055 6, 105.066 0	莪术烯醇*	N
40	16.02	267.101 6	267.101 3	$C_{17}H_{14}O_3$	$[M+H]^+$	−0.92	267.066 0, 176.046 5, 148.052 1, 137.022 9, 91.053 8	6-羟基-2-(2-苯乙基)色酮*[9]	C
41	4.61	102.055 5	102.054 7	$C_4H_7NO_2$	$[M+H]^+$	−2.80	56.048 6	吖啶-2-羧酸[15]	H
42	45.88	457.367 6	457.367 9	$C_{30}H_{48}O_3$	$[M+H]^+$	0.65	411.348 5, 203.179 7, 191.189 9, 163.132 4	熊果酸[10]	DX
43	9.83	153.055 1	153.054 5	$C_8H_8O_3$	$[M+H]^+$	−0.53	93.032 8, 65.037 9	水杨酸甲酯[10]	DX
44	18.99	193.085 9	193.086 0	$C_{11}H_{12}O_3$	$[M+H]^+$	0.32	161.060 6, 133.066 0, 121.064 3, 118.041 3, 115.053 3	肉豆蔻醚*[18]	R, D
45[a]	16.10	209.117 2	209.117 2	$C_{12}H_{16}O_3$	$[M+H]^+$	0.03	168.078 1, 153.054 3, 125.059 3	异榄香脂素 [15]	D
46	13.85	375.180 2	375.179 9	$C_{21}H_{26}O_6$	$[M+H]^+$	−0.77	345.169 4, 327.158 5, 373.054 9, 367.151 5, 277.176 9, 219.173 2	黄素 A	R, D
47	16.33	375.180 7	375.180 8	$C_{21}H_{26}O_6$	$[M+H]^+$	4.74	357.161 5, 221.075 5	肉豆蔻木脂素*[18]	, D
48[a]	21.32	231.137 9	231.137 9	$C_{15}H_{18}O_2$	$[M+H]^+$	−0.40	195.116 3, 185.131 9, 180.092 6, 165.069 7, 128.061 2, 105.069 8	去氢木香内酯 [11]	R, D
	21.26	229.138 8	229.139 2	$C_{15}H_{18}O_2$	$[M-H]^-$	0.17	185.133 5, 165.070 3, 143.085 2, 129.069 6, 128.061 6		
49	10.30	287.123 3	287.124 2	$C_{17}H_{18}O_4$	$[M+H]^+$	0.85	121.063 3	龙血素 A*	H
50	13.66	345.097 4	345.097 4	$C_{18}H_{16}O_7$	$[M+H]^+$	−0.50	330.070 0, 314.040 0	异泽兰黄素	N
51	13.48	357.118 6	357.118 6	$C_{16}H_{20}O_9$	$[M+H]^+$	0.90	190.074 6, 149.023 4, 121.027 9	龙胆苦苷	H
52	9.71	465.103 3	465.102 7	$C_{21}H_{20}O_{12}$	$[M+H]^+$	−0.08	303.047 3	金丝桃苷[19]	H
53	13.52	195.101 6	195.101 6	$C_{10}H_{10}O_4$	$[M+H]^+$	0.97	145.028 0, 134.034 1	阿魏酸[20]	DX
54	12.32	249.149 0	249.148 4	$C_{15}H_{20}O_3$	$[M+H]^+$	−0.34	231.142 3, 213.127 0, 185.132 8, 157.101 4, 143.085 4, 137.059 5, 128.061 4, 119.085 0, 115.054 3	蕨素 A[21]	N
55	9.98	501.062 5	501.064 3	$C_{21}H_{18}O_{13}$	$[M+Na]^+$	0.67	325.296 0, 303.050 0, 301.107 7, 283.096 8, 255.102 0, 227.107 7, 164.045 5	槲皮素-3-*O*-葡萄糖醛酸苷[22]	DX
56	18.99	193.086 4	193.086 0	$C_{10}H_8O_4$	$[M+H]^+$	0.32	133.064 1	东莨菪内酯[23]	R, D
57	16.01	268.104 6	268.104 3	$C_{10}H_{13}N_5O_4$	$[M+H]^+$	0.94	137.025 1	腺苷	T
58	18.22	219.174 8	219.174 2	$C_{15}H_{22}O$	$[M+H]^+$	−0.68	159.114 8, 144.095 0, 133.098 1, 129.065 2, 91.053 7	马兜铃酮	C
59	15.12	149.096 6	149.096 1	$C_{10}H_{12}O$	$[M+H]^+$	0.10	121.029 9	反式茴香脑	C
60	27.02	279.159 6	279.158 9	$C_{16}H_{22}O_4$	$[M+H]^+$	−0.70	149.023 1, 121.028 4	邻苯二甲酸二丁酯*[24]	H
61	24.86	329.138 9	329.138 3	$C_{19}H_{20}O_5$	$[M+H]^+$	−0.15	121.087 9	甲基麦冬二氢高异黄酮 B	H
62	9.59	163.075 9	163.075 5	$C_{10}H_{10}O_2$	$[M+H]^+$	0.73	131.048 9, 103.054 5, 84.959 9, 53.038 4	黄樟素[25]	H
63	16.09	209.117 7	209.117 2	$C_{10}H_8O_5$	$[M+H]^+$	0.03	194.094 8, 153.055 0	秦皮素	N
64	39.95	303.232 4	303.252 1	$C_{20}H_{30}O_2$	$[M+H]^+$	0.67	137.141 1, 123.116 3, 95.084 7, 71.083 7, 57.068 8	2,7-二羟基-3,4-二甲基异黄烷	N

续表 1

编号	t_R/min	理论值 (m/z)	实测值 (m/z)	分子式	离子模式	误差 ($\times 10^{-6}$)	MS/MS 碎片离子	鉴定	来源
65	4.94	193.071 2	193.070 5	$C_7H_{12}O_6$	$[M+H]^+$	−0.60	111.042 0, 83.048 9, 69.032 3	奎宁酸[7]	DX
66	13.85	376.188 5	376.183 9	$C_{21}H_{27}O_6$	$[M+H]^+$	−4.52	357.166 3, 314.118 5, 222.122 2, 203.089 3, 181.087 3, 167.069 9, 151.075 9, 137.058 8	肉豆蔻异木脂素[18]	R, D
67[a]	14.14	165.091 5	165.090 9	$C_{10}H_{12}O_2$	$[M+H]^+$	−0.27	137.063 1, 105, 692	丁香酚*[26]	DX
68	30.27	279.232 5	279.231 2	$C_{18}H_{30}O_2$	$[M-H]^-$	−3.34	173.136 8, 95.085 8, 67.053 5	亚油酸[13]	DX
69	36.62	495.345 6	495.344 7	$C_{30}H_{48}O_4$	$[M+Na]^+$	0.42	451.356 5	常春藤皂苷元	C
70	21.32	231.138 5	231.137 9	$C_{15}H_{18}O_2$	$[M+H]^+$	−0.40	213.128 1, 203.143 4	白术内酯	DX
71	8.16	355.102 9	355.102 4	$C_{16}H_{18}O_9$	$[M+H]^+$	0.13	181.052 0, 145.028 7	绿原酸*[27]	DX
72	33.55	325.141 0	325.143 1	$C_{18}H_{22}O_4$	$[M+Na]^+$	−0.53	203.108 1, 188.083 1, 171.060 4, 149.059 0	去甲二氢愈创木脂酸[25]	R
73	10.29	285.279 3	285.288 4	$C_{16}H_{12}O_5$	$[M+H]^+$	0.96	256.063 0, 240.231 5	金合欢素*	C
74	16.10	209.117 7	209.117 2	$C_{12}H_{16}O_3$	$[M+H]^+$	0.04	179.094 1, 151.066 3	α-细辛脑*	N
75	7.24	220.118 4	220.118 0	$C_9H_{17}NO_5$	$[M+H]^+$	0.30	184.094 3, 170.058 2, 142.085 5, 118.064 2, 90.054 2	泛酸[28]	N
76	10.13	303.012 9	303.013 7	$C_{14}H_6O_8$	$[M+H]^+$	0.75	242.988 1, 182.963 8	鞣花酸[29]	C

R-肉豆蔻 D-豆蔻 DX-丁香 S-手掌参 C-沉香 H-黄精 T-天门冬 N-未知来源 a-经过对照品比对 *-入血成分

R-*Myristicae Semen* D-*Amomi Fructus Rotundus* DX-*Caryophylli Flos* S-*Gymnadenia conopsea* (L.) R. Br. C- *Aquilariae Lignum Resinatum* H-*Polygonati Rhizoma* T-*Asparagus cochinchinensis* (Lour.) Merr. N-unknown source a-standard comparison *-ingredients absorbed into blood

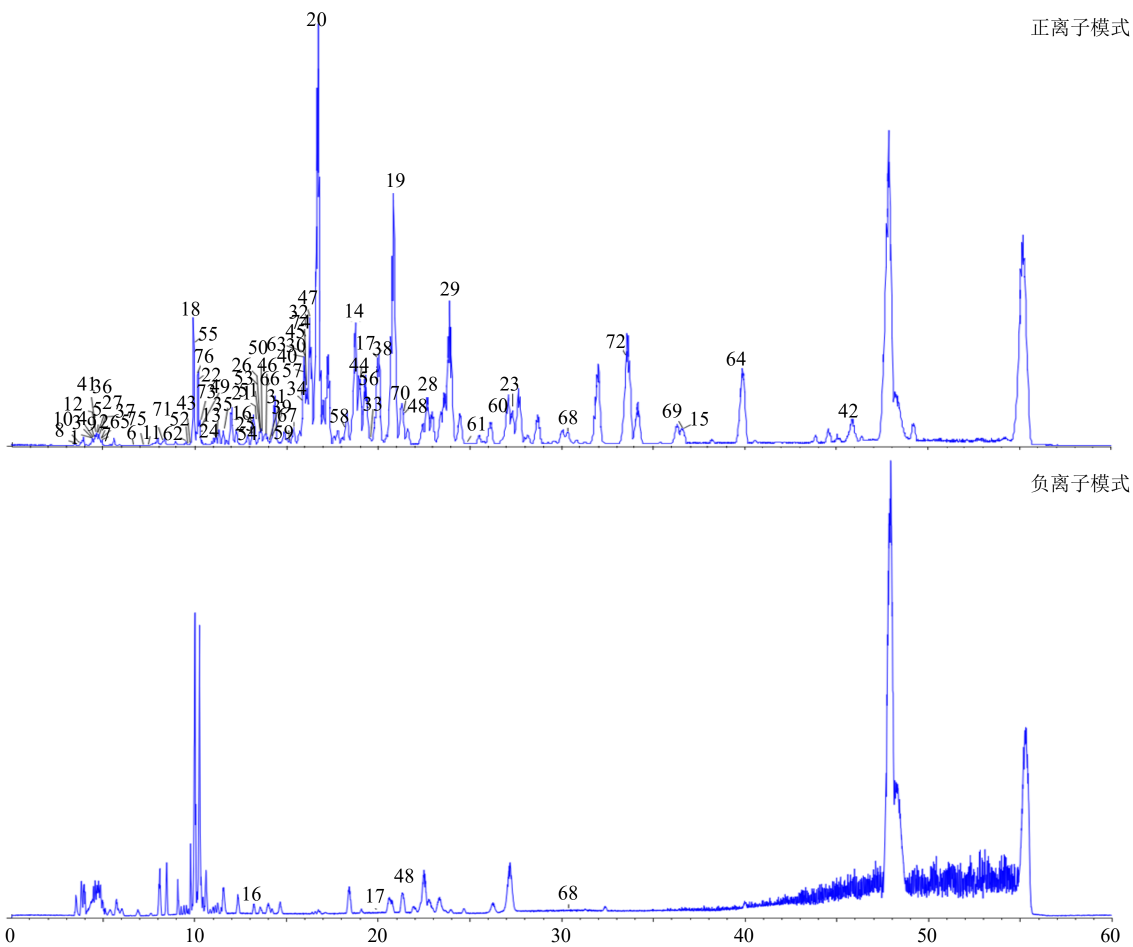

图 1 正、负离子模式下暖宫七味丸提取液基峰色谱图 (BPC 图)

Fig. 1 Base peak chromatogram (BPC diagram) of extract of Nuangong Qiwei Pill under positive and negative ion modes

$H-H_4O_2]^+$、*m/z* 143.085 3 $[M+H-C_4H_8O_4]^+$、*m/z* 180.092 6 $[M+H-C_4H_3]^+$、*m/z* 175.075 0 $[M+H-C_4H_8]^+$、*m/z* 165.069 7 $[M+H-C_5H_6]^+$。经与对照品比对和数据库匹配，可以鉴定该化合物为去氢木香烃内酯。

3.1.4 有机酸类化合物　本实验共从暖宫七味丸中鉴别出有机酸类化合物 10 种，如科罗索酸、熊果酸、异阿魏酸和绿原酸等。在正离子模式下，以科罗索酸举例进行裂解规律分析（图 2-C、3-C），化合物准分子离子峰为 *m/z* 473.355 3 $[M+H]^+$，在 MS^2 镜像图中，其主要碎片离子有 *m/z* 455.348 0 $[M+H-H_2O]^+$、*m/z* 437.339 9 $[M+H-2H_2O]^+$、*m/z* 249.185 0 $[M+H-C_{14}H_{24}O_2]^+$、*m/z* 409.344 6 $[M+H-H_2O-HCOOH]^+$、*m/z* 391.335 3 $[M+H-2H_2O-HCOOH]^+$、*m/z* 235.169 5 $[M+H-C_{14}H_{24}O_2-CH_4]^+$、*m/z* 203.176 9 $[M+H-C_{14}H_{24}O_2-HCOOH]^+$、*m/z* 189.163 7 $[M+H-C_{14}H_{24}O_2-CH_2-HCOOH]^+$。经与对照品比对和数据库匹配，可以鉴定该化合物为科罗索酸。

3.1.5 色酮类化合物　本实验共从暖宫七味丸中鉴别出 5 种色酮，分别为 2-(2-苯乙基)色酮、6-甲氧基-2-(3′-甲氧基-2-苯乙基)色酮、6,8-二羟基-2-(2(3′-甲氧基-4′-羟基苯乙基))色酮、6-甲氧基-2-(2-苯乙基)色酮、6-羟基-2-(2-苯乙基)色酮。该类化合物主要来自于沉香，易失去苯环、H_2O 等分子。在正离子模式下，以 6-羟基-(2-苯乙基)色酮举例进行裂解规律分析，该化合物准分子离子峰为 *m/z* 267.066 7 $[M+H]^+$，主要碎片离子峰有 *m/z* 176.046 5 $[M+H-C_7H_6]^+$、137.022 9 $[M+H-C_{10}H_{10}]^+$ 和 *m/z* 110.035 8 $[M+H-C_{10}H_{10}-CO]^+$。经文献数据进行比对[9]可以判定该化合物为 6-羟基-2-(2-苯乙基)色酮。

3.2 GC-MS 检测结果

取“2.2.2”项中的暖宫七味丸氯仿提取液进行 GC-MS 检测，得到暖宫七味丸氯仿提取液的总离子流图（图 4）。将得到化合物质谱信息导入 NIST11 数据库进行鉴别，并按“2.2.3”项所述的方法进行定量。结果共确定了 35 个化合物，占总

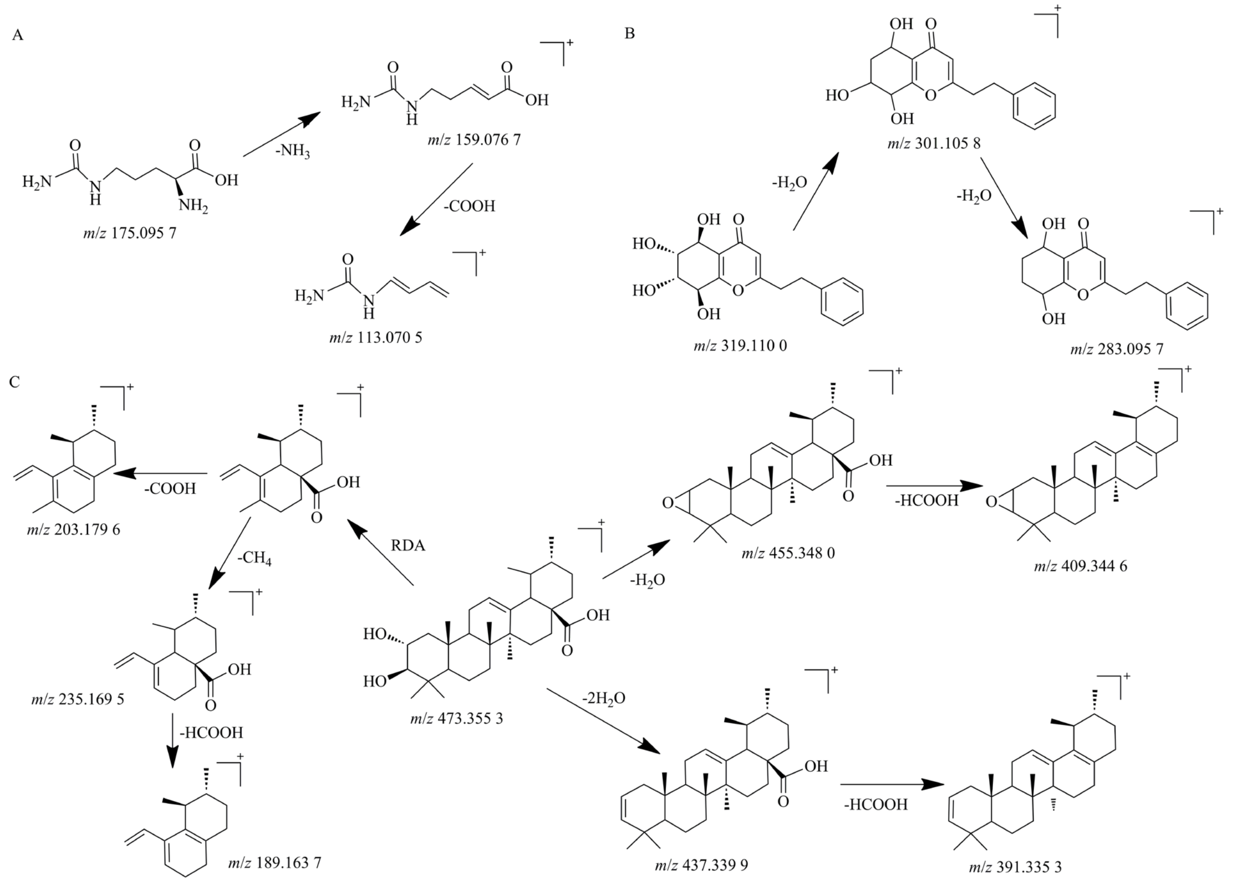

图 2 瓜氨酸 (A)、沉香四醇 (B)、科罗索酸 (C) 可能的碎片裂解途径

Fig. 2 Possible fragmentation pathways of citrulline (A), agarotetrol (B) and corosolic acid (C)

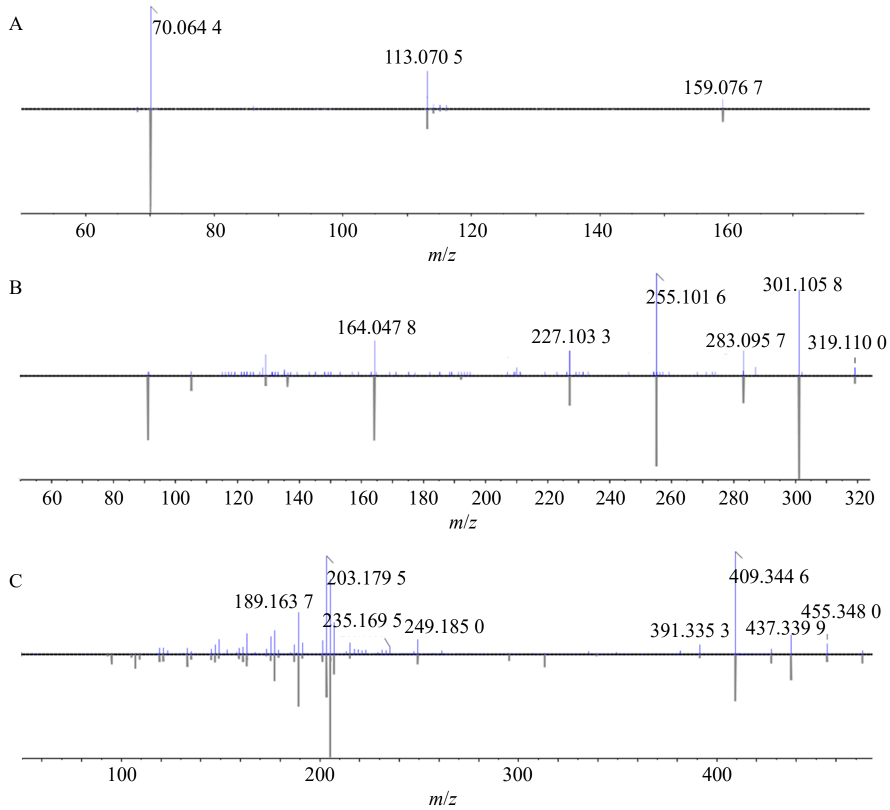

图 3 瓜氨酸 (A)、沉香四醇 (B)、科罗索酸 (C) 的二级质谱图及其对照品比对镜像图

Fig. 3 Secondary mass spectrum of citrulline (A), agarotetrol (B) and corosolic acid (C) and comparison mirror image of their reference substances

峰面积的 85%，包括有肉豆蔻酸、角鲨烯、邻苯二甲酸二甲酯、*D*-柠檬烯等，结果见表 2。

3.3 暖宫七味丸血中移行成分研究

通过分析大鼠空白血浆、给予大鼠暖宫七味丸后的血浆以及暖宫七味丸提取液的总离子流图，比较药液（图 1）和空白对照血浆、给药组血浆的保留时间以及二级碎片，从中鉴别出 19 个血中移行成分，结果见图 5 和表 1。

3.4 暖宫七味丸的药动学研究

沉香四醇是沉香中的主要成分，绿原酸和科罗

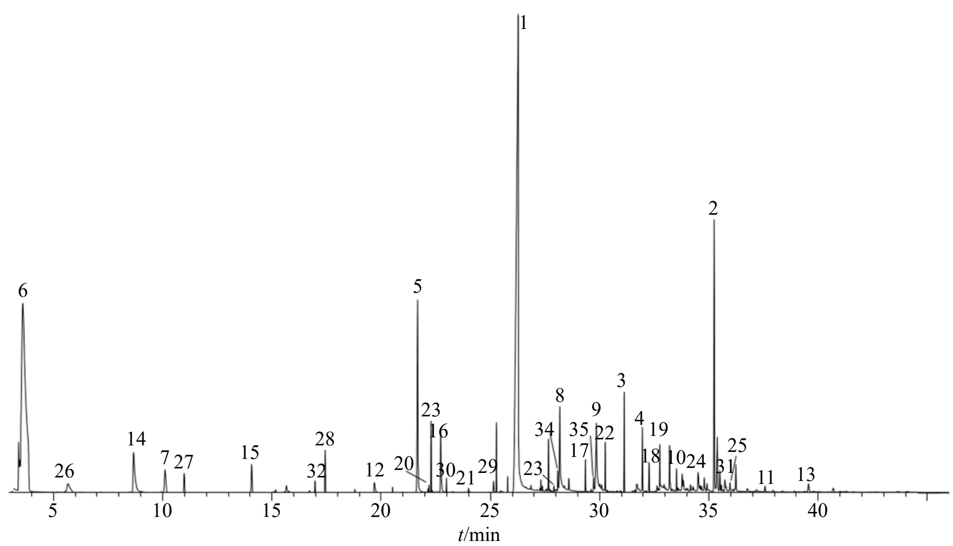

图 4 暖宫七味丸挥发性成分的总离子流色谱图

Fig. 4 Total ion flow chromatogram of volatile components in Nuangong Qiwei Pill

表 2 暖宫七味丸挥发油 GC-MS 鉴定结果

Table 2 GC-MS identification results of volatile oil in Nuangong Qiwei Pill

峰号	t_R/min	CAS	分子式	化合物	相对分子质量	匹配值	相对含量/%
1	26.27	544-63-8	$C_{14}H_{28}O_2$	肉豆蔻酸	228.21	99	30.67
2	35.24	111-02-4	$C_{30}H_{50}$	角鲨烯	410.39	99	4.66
3	31.13	629-78-7	$C_{17}H_{36}$	正十七烷	240.28	97	1.26
4	31.96	646-31-1	$C_{24}H_{50}$	正二十四烷	338.39	97	1.06
5	21.68	131-11-3	$C_{10}H_{10}O_4$	邻苯二甲酸二甲酯	194.06	96	4.65
6	3.58	108-88-3	C_7H_8	甲苯	92.06	95	23.38
7	10.10	5989-27-5	$C_{10}H_{16}$	D-柠檬烯	136.12	95	0.96
8	28.18	57-10-3	$C_{16}H_{32}O_2$	棕榈酸	256.24	95	2.59
9	29.85	112-80-1	$C_{18}H_{34}O_2$	油酸	282.26	95	2.69
10	33.52	629-92-5	$C_{19}H_{40}$	癸烷	268.31	95	0.32
11	37.57	57-88-5	$C_{27}H_{46}O$	胆固醇	386.36	95	0.12
12	19.70	97-53-0	$C_{10}H_{12}O_2$	丁香酚	164.08	93	0.33
13	39.56	55103-80-5	$C_{22}H_{35}BrO$	21-溴-20-甲基孕烷-5-烯-3β-醇	395.19	93	0.27
14	8.66	62-53-3	C_6H_7N	苯胺	93.06	91	2.41
15	14.07	17865-32-6	$C_9H_{20}O_2Si$	环己基二甲氧基甲基硅烷	188.12	91	0.71
16	22.74	96-76-4	$C_{14}H_{22}O$	2,4-二叔丁基苯酚	206.17	91	1.43
17	29.35	629-94-7	$C_{21}H_{44}$	二十烷	296.34	91	0.38
18	32.26	119-47-1	$C_{23}H_{32}O_2$	2,2′-亚甲基二(4-甲基-6-叔丁基苯酚)	340.24	91	0.47
19	33.20	117-81-7	$C_{24}H_{38}O_4$	邻苯二甲酸二(2-乙基己基)酯	390.28	91	1.00
20	22.20	17312-82-2	$C_{13}H_{28}$	4,6-二甲基十一烷	184.22	90	0.06
21	24.00	6627-88-9	$C_{11}H_{14}O_3$	4-烯丙基-2,6-二甲氧基苯酚	194.09	90	0.07
22	30.26	7225-66-3	$C_{19}H_{40}$	7-己基十三烷	268.50	87	0.68
23	22.30	4292-19-7	$C_{12}H_{25}I$	1-碘十二烷	296.23	86	0.98
24	34.67	6422-86-2	$C_{24}H_{38}O_4$	对苯二甲酸二(2-乙基己基)酯	390.28	83	0.13
25	35.97	20797-80-2	$C_{19}H_{14}O_7$	曲霉毒素	354.07	81	0.20
26	5.65	106-42-3	C_8H_{10}	对二甲苯	106.08	80	0.79
27	10.98	7045-71-8	$C_{12}H_{26}$	2-甲基十一烷	170.20	80	0.47
28	17.44	1000309-14-1	$C_6H_{14}O_3S$	亚硫酸己基戊酯	236.15	80	0.75
29	25.15	13909-73-4	$C_{11}H_{14}O_4$	2′,3′,4′-三甲氧基苯乙酮	210.09	80	0.23
30	23.00	62238-11-3	$C_{13}H_{28}$	2,3,5-三甲基癸烷	184.22	78	0.14
31	35.50	6627-88-9	$C_{11}H_{14}O_3$	4-烯丙基-2,6-二甲氧基苯酚	194.09	76	0.39
32	16.98	1000309-32-8	$C_{12}H_{22}O_4$	草酸异己基戊酯	244.17	72	0.16
33	27.91	6386-38-5	$C_{18}H_{28}O_3$	3-(3,5-二叔丁基-4-羟基苯基)丙酸甲酯	292.20	72	0.08
34	28.09	1000309-17-9	$C_{19}H_{14}O_7$	十二烷基磺酸丁酯	306.22	72	0.27
35	29.73	544-76-3	$C_{16}H_{34}$	十六烷	226.27	72	0.28

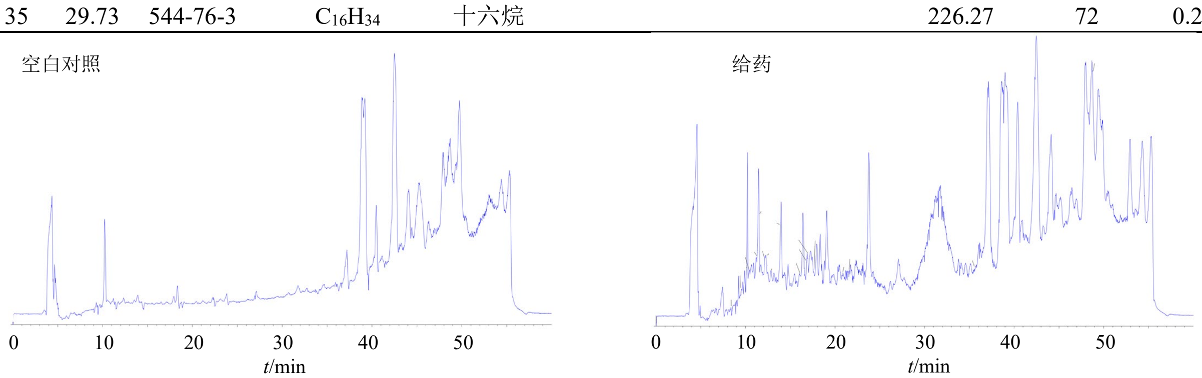

图 5 正离子模式下暖宫七味丸入血成分色谱图

Fig. 5 Chromatogram of blood components of Nuangong Qiwei Pill under positive ion mode

索酸均来源于丁香，为研究其在体内的代谢行为，建立了暖宫七味丸中沉香四醇、绿原酸、科罗索酸的 HPLC-MS/MS 检测定量方法，并以此方法评价大鼠血浆中 3 种成分的体内药动学行为，为后续暖

宫七味丸的体内研究提供参考。

3 种成分的血药浓度-时间曲线如图 6 所示。科罗索酸在给药后出现双峰，可能与肝肠循环或者在胃肠道有不同的吸收部位有关。

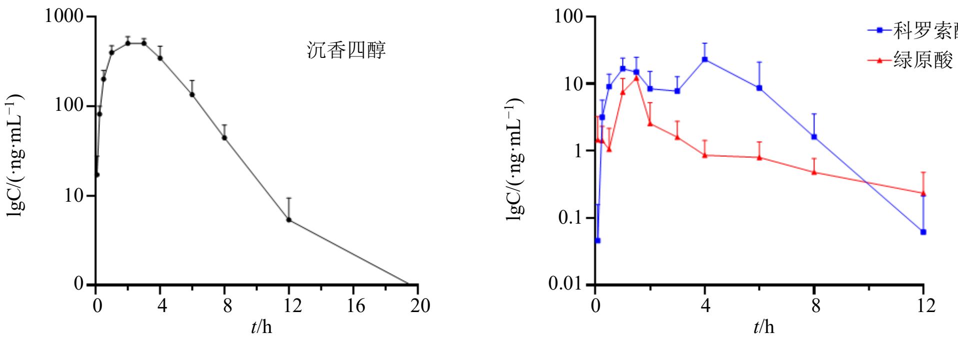

图 6 大鼠 ig 暖宫七味丸后沉香四醇、绿原酸、科罗索酸的药-时曲线 ($\bar{x}\pm s$, $n = 6$)

Fig. 6 Concentration-time profiles of agarotetrol, chlorogenic acid and corosolic acid after ig Nuangong Qiwei Pill to rats ($\bar{x}\pm s$, $n = 6$)

4 讨论

本研究首次采用 UPLC-Q-TOF-MS 技术从暖宫七味丸中快速分析鉴定出 76 个化学成分，采用 GC-MS 技术对蒙药暖宫七味丸中的挥发性成分进行分析鉴定，通过数据库比较共鉴定出 35 个化合物。经大鼠 ig 给药后检测其入血成分，以文献、标准比对、质谱数据库相结合的方式，共分析鉴定出 19 个吸收进入血中的原型成分，包括沉香四醇、6-甲氧基-2-(3′-甲氧基-2-苯乙基)色酮、2-(2-苯乙基)色酮、科罗索酸、肉豆蔻醚、肉豆蔻木脂素、6-甲氧基-2-(2-苯乙基)色酮、6-羟基-(2-苯乙基)色酮、邻苯二甲酸二丁酯、绿原酸、土木香内酯、丁香酚等。在进行了暖宫七味丸的化学物质组的辨识、入血成分的分析后，又进一步利用 UPLC-QTRAP-MS 技术研究其药动学，发现沉香四醇、科罗索酸和绿原酸 3 种成分具有较明显的药动学特征。

物质基础和药效是研究 Q-Marker 的重要节点，而药物成分的体内药动学行为是链接物质基础和药效的“桥梁”，对成分体内暴露情况及其药代动力学的研究能够加强物质基础和药效之间的关联性[5,30]。通过研究暖宫七味丸的化学物质组、血中移行成分、药动学，发现沉香四醇、科罗索酸和绿原酸具有很好的可测性和可追溯性。其中，沉香四醇来源于沉香，现有实验表明沉香中的 2(-2-苯乙基)色酮类物质对乙酰胆碱酯酶呈不同程度的抑制作用，且沉香提取物具有镇静催眠、麻醉的作用[31]；研究表明沉香四醇是沉香中特有且有效的活性物质[32]。科罗索酸、绿原酸来源于丁香，丁香在中医上属于温里药，具有温中、暖肾、降逆的功效，在蒙医中是镇“赫依”药物，称为命脉良药[33-34]。现代研究认为丁香具有抗菌、消炎、镇痛以及对消化系统的保护作用[35]。以上这 3 种化学成分均表现出良好的可测性和药动学特征，可能是暖宫七味丸潜在的 Q-Marker。

本研究借鉴中药 Q-Marker 的研究经验，经文献调研后采用 LC-MS/MS 及 GC-MS 技术对蒙药暖宫七味丸的化学物质组、血中移行成分、药动学进行研究，从可测性的角度寻找暖宫七味丸的 Q-Marker，结果显示，沉香四醇、绿原酸和科罗索酸可能是暖宫七味丸潜在的 Q-Marker。本研究明确了暖宫七味丸的化学物质基础及入血的原型成分，筛选出 3 种可能的质量标志物，为暖宫七味丸质量标准化和质量控制的指标成分选择提供了参考。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

参考文献

[1] 邢界红, 龙泉洪, 赵婷, 等. 暖宫七味丸(苏格木勒-7)临床应用综述 [J]. 中国民族医药杂志, 2020, 26(1): 48-49.

[2] 良良, 张哈旦宝力高, 布日额. 蒙成药“苏格木勒-7 味丸”的研究进展 [J]. 内蒙古民族大学学报: 自然科学版, 2010, 25(3): 336-338.

[3] 中国医学百科全书编辑委员会. 中国医学百科全书-蒙医学 [M]. 上海: 上海科学技术出版社, 1992: 274.

[4] 刘昌孝, 陈士林, 肖小河, 等. 中药质量标志物 (Q-Marker): 中药产品质量控制的新概念 [J]. 中草药, 2016, 47(9): 1443-1457.

[5] 张铁军, 白钢, 陈常青, 等. 基于“五原则”的复方中药质量标志物 (Q-marker) 研究路径 [J]. 中草药, 2018, 49(1): 1-13.

[6] 李洋, 余静, 赵亚红, 等. 中药复方制剂八宝丹中化学成分的 UHPLC-Q-TOF/MS 分析 [J]. 第二军医大学学报,

2016, 37(12): 1548-1554.
[7] 盛节英, 周洪雷, 周倩, 等. 基于 UPLC-Q-Exactive Orbitrap-MS 分析宣木瓜饮片化学成分 [J]. 中草药, 2018, 49(20): 4773-4779.
[8] 张玉, 董文婷, 霍金海, 等. 基于 UPLC-Q-TOF-MS 技术的广地龙化学成分分析 [J]. 中草药, 2017, 48(2): 252-262.
[9] 杨洋. 柯拉斯那沉香中 2-(2-苯乙基)色酮聚合物的分离鉴定及其生物活性研究 [D]. 大庆: 黑龙江八一农垦大学, 2017.
[10] Jin M M, Zhang W D, Jiang H H, *et al*. UPLC-Q-TOF-MS/MS-guided dereplication of *Pulsatilla chinensis* to identify triterpenoid saponins [J]. *Phytochem Anal*, 2018, 29(5): 516-527.
[11] Peng Z X, Wang Y, Gu X E, *et al*. Study on the pharmacokinetics and metabolism of costunolide and dehydrocostus lactone in rats by HPLC-UV and UPLC-Q-TOF/MS [J]. *Biomed Chromatogr*, 2014, 28(10): 1325-1334.
[12] 张艳萍, 黄婉锋, 郭智聪, 等. UPLC-MS/MS 法同时测定含沉香中成药中沉香四醇和非法添加物质松香酸的含量 [J]. 轻工科技, 2016, 32(11): 29-30.
[13] 亢倩丽, 李壮壮, 范珊珊, 等. 基于 UPLC-Q-Exactive-Orbitrap-MS 的紫苏叶与紫苏梗化学成分分析 [J]. 中国实验方剂学杂志, 2020, 26(13): 156-162.
[14] 常冠华, 薄颖异, 崔洁, 等. 基于 UPLC-Q-Exactive Orbitrap-MS 分析甘草地上部分主要化学成分 [J]. 中国中药杂志, 2021, 46(6): 1449-1459.
[15] 程凡. 宜昌润楠化学成分和生物活性的研究 [D]. 北京: 北京林业大学, 2013.
[16] Lv Q Q, Yang X N, Yan D M, *et al*. Metabolic profiling of dehydrodiisoeugenol using xenobiotic metabolomics [J]. *J Pharm Biomed Anal*, 2017, 145: 725-733.
[17] Kim H, Wooten C M, Park Y, *et al*. Stereoselective synthesis of tetrahydrofuran lignans via BF(3) x OEt(2)-promoted reductive deoxygenation/epimerization of cyclic hemiketal: synthesis of (-)-odoratisol C, (-)-futokadsurin A, (-)-veraguensin, (+)-fragransin A(2), (+)-galbelgin, and (+)-talaumidin [J]. *Org Lett*, 2007, 9(20): 3965-3968.
[18] 杨晓旭. 补骨脂-肉豆蔻药对醇提部位配伍前后指纹图谱变化及药对成分的定性、定量研究 [D]. 合肥: 安徽中医药大学, 2015.
[19] 许维桐, 霍志鹏, 雷磊, 等. HPLC-IT-TOF/MS 分析地榆水煎液的化学成分群 [J]. 中草药, 2018, 49(6): 1277-1288.
[20] 肖观林, 江洁怡, 胥爱丽, 等. 基于 UPLC-Q-TOF-MS 的布芍调脂胶囊化学成分分析 [J]. 中国实验方剂学杂志, 2020, 26(14): 190-199.
[21] 牛研, 王书芳. LC-Q-TOF-MS 和 LC-IT-MS^n 分析当归芍药散中化学成分 [J]. 中草药, 2014, 45(8): 1056-1062.
[22] 张露, 王红红, 杨斯涵, 等. 基于 UPLC-QTOF-MS/MS 技术分析荷叶乙酸乙酯相中主要化学成分 [J]. 食品科学, 2019, 40(22): 229-235.
[23] 周严严, 高文雅, 顾欣如, 等. 基于 UHPLC-LTQ-Orbitrap-MS 技术的清肺排毒汤化学成分鉴定及归属研究 [J]. 中国中药杂志, 2020, 45(13): 3035-3044.
[24] 闫秋莹, 程海波, 孙东东, 等. HPLC-ESI-Q-TOF-MS 分析天葵子乙醇提取物中化学成分 [J]. 中国实验方剂学杂志, 2016, 22(15): 42-46.
[25] 张勇, 张娟娟, 康文艺, 等. 肉豆蔻属植物化学成分和药理活性研究进展 [J]. 中国中药杂志, 2014, 39(13): 2438-2449.
[26] 冯碧, 黄浩洲, 熊开鹏, 等. 基于 UPLC-Q-TOF-MS 和 GC-MS 的小金丸化学成分识别 [J]. 中国医院药学杂志, 2019, 39(9): 929-936.
[27] 刘晔, 王远兴. 基于 UPLC-QTOF-MS 技术对庐山云雾茶成分分析及真伪判别 [J]. 中国食品学报, 2020, 20(7): 269-277.
[28] 杨璐萌, 杨凌鉴, 贾璞, 等. 基于 HPLC-Q-TOF-MS/MS 的广枣果肉化学成分分析 [J]. 第二军医大学学报, 2016, 37(2): 159-166.
[29] Peng L Q, Li Q, Chang Y X, *et al*. Determination of natural phenols in olive fruits by chitosan assisted matrix solid-phase dispersion microextraction and ultrahigh performance liquid chromatography with quadrupole time-of-flight tandem mass spectrometry [J]. *J Chromatogr A*, 2016, 1456: 68-76.
[30] 刘昌孝, 张铁军. 基于“物质-药代-功效”关联的中药创新研发思路 [J]. 中草药, 2022, 53(1): 1-7.
[31] 李月菲, 田从魁, 孟嘉星, 等. 沉香的化学成分及药理作用研究进展 [J]. 国际药学研究杂志, 2019, 46(7): 498-506.
[32] 杨慧珍, 和润莹, 李映, 等. 沉香的质量标志物预测与指纹图谱分析验证 [J]. 中国现代应用药学, 2022, 39(3): 285-293.
[33] 何紫凝, 袁中文, 冯森玲. 基于网络药理学和分子对接研究丁香抗流感的作用机制 [J]. 世界中医药, 2022, 17(16): 2263-2269.
[34] 李莎莎, 李凡, 李芳, 等. 丁香的化学成分与药理作用研究进展 [J]. 西北药学杂志, 2021, 36(5): 863-868.
[35] 美丽, 朱懿敏, 罗晶, 等. 丁香化学成分、药效及临床应用研究进展 [J]. 中国实验方剂学杂志, 2019, 25(15): 222-227.

[责任编辑　王文倩]